

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر
دانشکده پزشکی

گزارش نهایی طرح تحقیقاتی (یا پایان نامه دوره دکترای حرفه ای پزشکی):

بررسی عوارض اندوکراین در بیماران مبتلا به

بتا تالاسمی ماژور - بوشهر ۱۳۸۸

دانشجو

حامد میرزایی

استاد راهنما

دکتر گیسو حاتمی - استادیار گروه کودکان

استاد مشاور

دکتر پرستو رستمی - استادیار گروه کودکان

استاد مشاور آمار

دکتر نیلوفر معتمد - استادیار گروه پزشکی اجتماعی

این طرح با تصویب و حمایت مالی حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر اجرا گردیده است.

شهریورماه ۱۳۸۹

رستمی پرستو، حاتمی گیسو، معتمد نیلوفر، میرزایی حامد

مقدمه: بتاتالاسمی یک هموگلوبینوپاتی ارثی است که به دنبال کاهش ساخت زنجیره بتا گلوبین، کاهش هموگلوبین و آنمی شدید ایجاد می شود. ترانسفوزیون خون همراه با درمان آهن زدا باعث افزایش طول عمر بیماران می گردد.

روش بررسی: در این مطالعه ۶۰ بیمار با بتا تالاسمی ماژور در فاصله سنی ۱۰-۴۴ سال در بخش تالاسمی شهر بوشهر وارد مطالعه شدند. برای کلیه بیماران آزمایش های هورمونی (LH, FSH, PTH, IGF1, estradiol, testosterone, T4, T3, TSH) و بیوشیمی (Ca, P, ALKP, FBS, BS2hr, OGTT, ALT, AST) لازم انجام شد. جهت بررسی مرحله بلوغ شرح حال منارک و معاینه بالینی و برای بررسی وضعیت رشد اندازه گیری قد با قدسنج استاندارد (Stadiometer) انجام شد.

نتایج: در این مطالعه ۶۰ بیمار مبتلا به بتا تالاسمی ماژور شامل ۳۳ (۵۵٪) زن و ۲۷ (۴۴٪) مرد با فاصله سنی ۱۰-۴۴ سال مورد بررسی قرار گرفتند. در ۱۶ بیمار (۲۶/۸٪) هیچ گونه عارضه اندوکراین دیده نشد، اما ۱۴ بیمار (۲۳/۵٪) یک اختلال و ۹ بیمار (۴۸/۷٪) بیش از یک اختلال اندوکراین داشتند. اختلالات اندوکراین شایع به ترتیب شیوع: هیپوگنادیسم (۶۶/۷٪)، کوتاهی قد (۴۵٪)، هیپوپاراتیروئیدیسم (۲۱/۷٪)، دیابت (۱۸/۳٪)، عدم تحمل گلوکز (Impaired Glucose Tolerance) ۴ نفر (۶/۷٪)، هیپوتیروئیدیسم آشکار (۱/۶۵٪) و هیپوتیروئیدیسم تحت بالینی (۱/۶۵٪) دیده شد.

نتیجه گیری: فراوانی نسبتاً بالای عوارض اندوکراین در بیماران تحت مطالعه ما اهمیت مصرف منظم داروهای آهن زدا همراه ترانسفوزیون خون برای پیشگیری و همچنین بررسی های منظم و دوره ای بیماران مبتلا به تالاسمی به خصوص در سن بالای ۱۰ سال، جهت تشخیص و درمان به موقع این اختلالات را تأکید می کند.

کلمات کلیدی: بتاتالاسمی ماژور، عوارض اندوکراین، کوتاهی قد، هیپوگنادیسم، هیپوتیروئیدیسم، هیپوپاراتیروئیدیسم

تقدیم به:

پدر بزرگوارم که صلابت حضورش رمز
آرامش همیشگی زندگی‌ام است.

مادر مهربانم که دعای خیرش پیوسته
ضامن موفقیت‌هایم است.

با کمال تشکر و قدردانی از :

استاد گرانقدر سرکار خانم دکتر پرستو رستمی

استاد گرانقدر سرکار خانم دکتر کیسو ماتمی

استاد گرانقدر سرکار خانم دکتر نیلوفر محتمد

که بی شک انجام این پروژه جز در سایه

الطاف و راهنمایی های دلسوزانه ایشان

امکان پذیر نبود.

فهرست

فصل یک: مقدمه

- کلیات..... ۲
- بیان مسئله..... ۶
- اهداف اصلی طرح..... ۸
- اهداف فرعی طرح..... ۸
- اهداف کاربردی طرح..... ۸
- فرضیات یا سوالات پژوهشی..... ۸

فصل دوم: مروری بر متون

- مروری بر متون..... ۱۰

فصل سوم: مواد و روش کار

- روش انجام کار..... ۱۴

فصل چهارم: نتایج

- نتایج..... ۱۷

فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری

- بحث و نتیجه گیری..... ۲۲

- منابع..... ۲۵

- پیوست..... ۳۰

فهرست جداول

- ۳۰.....خصوصیات آماری جمعیت مورد مطالعه
- ۳۰.....مشخصات مصرف داروهای شلاتور آهن توسط بیماران
- ۳۱.....شیوع اختلالات اندوکراین در بیماران مورد مطالعه

فهرست علائم اختصاری:

ALK-P: Alkaline Phosphatase
ALT: Alanine AminoTransferase
AST: Aspartate AminoTransferase
BS: Blood Sugar
FBS: Fasting Blood Sugar
FSH: Follicular Stimulating Hormone
GH: Growth Hormone
HDL: High Density Lipoprotein
HIV: Human Immunodeficiency Virus
IGF-1: Insulin like Growth Hormone
IGT: Impaired Glucose Tolerance
LDL: Low Density Lipoprotein
LH: Luteinizing hormone
OGTT: Oral Glucose Tolerance Test
PTH: Parathyroid Hormone
RIA: Radio ImmunoAssay
TSH: Thyroid Stimulating Hormone

فصل اول:

مقدمه

کلیات:

تالاسمی یک بیماری ارثی است که نقص کمی در ساخت زنجیره گلوبین وجود دارد که در نتیجه آن یکی از زنجیره ها بیشتر و یکی کمتر ساخته می شود ولی اختلال ساختمانی در زنجیره هابه هیچ عنوان وجود ندارد. تالاسمی براساس نقص در ساخت زنجیره آلفا یا بتا به ۲ دسته بتا و آلفا تالاسمی تقسیم می شود. (۱)

در سال ۱۹۲۵ برای اولین بار تالاسمی توسط آقای thomas cooley مطرح شد، thalassa به معنای دریا و emia به معنای خون و به طور کلی بیماری اطراف دریا می باشد. (۲) بتا تالاسمی شایع ترین نوع تالاسمی است. (۳) ۹۵ درصد کل بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور در آسیا و هند و خاورمیانه متولد می شوند. (۲) در کشور ایران ۱۸۶۱۶ بیمار تالاسمی ماژور زندگی می کنند که بیشترین تعداد در استانهای فارس و مازندران می باشند. (۴) بتا تالاسمی به ۴ شکل بروز می کند:

۱- تالاسمی مینور یا هتروزیگوت تالاسمی (صفت تالاسمی)

۲- تالاسمی ایترومدیا (بینابینی)

۳- تالاسمی ماژور (آنمی کولی): که باعث آنمی شدید می شود و در صورت عدم تزریق خون منجر به مرگ در اوایل کودکی خواهد شد. (۳)

۴- تالاسمی مینیم (۱)

شروع تظاهرات بالینی بتا تالاسمی ماژور معمولاً از ۶ ماهگی بصورت رنگ پریدگی، بی اشتها و خستگی می باشد که با پیشرفت آنمی بیقراری و اشکال در تغذیه، تب متناوب و در نهایت نارسایی قلبی ایجاد می گردد.

در صورت عدم تزریق خون هپاتواسپلنومگالی و تغییرات استخوانی به صورت برجستگی استخوان پیشانی و گونه و فک بالا به علت خونسازی خارج مغز استخوان و هیپرپلازی رده اریتروئید در مغز استخوان ایجاد می شود. (۵ و ۶)

در لام خون محیطی کاهش رتیکولوسیت، گلبول قرمز هسته دار فراوان و میکروسیتوز و در تست های بیوشیمیایی بیلی روبین بالا، سطح فریتین و درصد اشباع ترانسفرین بالا دیده می شود. (۱) بیماران مبتلا به تالاسمی مینور درمان خاصی نیاز ندارند درحالی که در تالاسمی ماژور ترانسفیوژن خون، آهن زدایی، اسپلنکتومی و در نهایت پیوند مغز استخوان باید انجام گردد: (۷)

۱- ترانسفیوژن خون: اولین اقدام در جهت نجات بیماران است که باعث به حداقل رسیدن عوارض آنمی و خونسازی غیرمؤثر می شود ولی به علت افزایش میزان آهن، درمان آهن زدایی باید به موازات ترانسفیوژن انجام گردد. (۷) فواصل تزریق بطور متوسط هر ۳-۵ هفته است که در سن رشد به ۳-۴ هفته یکبار تقلیل می یابد. (۸)

از عوارض تزریق خون می توان ابتلا به عفونت ها نظیر هپاتیت B، C و HIV، افزایش بار آهن (۹) و در صورت اسپلنکتومی افزایش ابتلا به عفونت با ارکانیسمهای کپسولدار را نام برد. (۱۰) آهن در ارگان های مختلف نظیر قلب، غدد درون ریز، کبد و طحال رسوب کرده و باعث اختلال در رشد، دیابت، عدم بلوغ، هیپوتیروئیدی، هیپوپاراتیروئیدی، نارسایی قلب و کبد می شود. (۱۱)

۲- درمان آهن زدایی شامل:

الف- دسفرال از سال ۱۹۶۵ بعنوان مهمترین داروی آهن زدا مورد استفاده قرار گرفته است (۱۲) ولی به علت کوتاه بودن نیمه عمر آن باید به مدت طولانی تزریق شود. پس از ۲۰-۱۰ بار تزریق

خون یا فریتین سرم بیشتر از ۱۰۰۰ میلی گرم در دسی لیتر مصرف آن شروع می گردد. از عوارض دسفرال عارضه موضعی در محل تزریق، کاهش شنوایی و انفیلتراسیون ریوی بیان شده است. (۱۳)

ب- دفریپرون (Deferiprone) (۱۴ و ۱۵)

ج- ICL670: داروی فعال آهن زدای خوراکی که نسبت به دفریپرون و دسفرال اثربخشی بیشتری دارد. (۱۱)

د- Desferrithiocin: داروی جدیدی خوراکی است که فعلاً در دست مطالعه می باشد. (۱۱)

ه- Desferasiox (۱۶)

شایع ترین اندیکس در ارزیابی بار آهن بدن سطح فریتین سرم است که یک درصد کل ذخایر آهن را نشان داده ولی دقیق ترین و حساس ترین تست تعیین کننده بار آهن بدن بیوپسی کبد و اندازه گیری میزان آهن از این طریق می باشد. (۱۱)

۳- پیوند BM (۱۷)

۴- ژن تراپی (۱۸)

۵- اسپلنکتومی (۱۹ و ۲۰)

در منابع مختلف عوارض متعددی برای تالاسمی ذکر شده است که از این بین می توان موارد ذیل را نام برد:

۱- درگیری قلبی: ناشی از رسوب آهن در بافت میوکارد (۲۱)

۲- درگیری کبدی (۱)

۳- عوارض اندوکراین:

الف- شایع ترین اختلال آندوکراین در تالاسمی شامل تأخیر رشد به دنبال کاهش هورمون رشد و بلوغ که می تواند به صورت اولیه به علت درگیری گونادها یا مرکزی ناشی از

درگیری هیپوفیز یا هیپوتالاموس باشد. (۲۲)

ب- دیابت: از نوع وابسته به انسولین به علت تخریب سلول های بتا پانکراس. (۲۳)

ج- هیپوتیروئیدی و هیپو پاراتیروئیدی ناشی از رسوب آهن (۲۴)

د- اختلال در تحمل گلوکز IGT. (۲۵)

ه- اختلال سطح لیپیدهای سرم: به صورت کاهش سطح کلسترول و HDL ، LDL و

افزایش سطح تری گلیسیرید سرم گزارش شده است. (۳۴ و ۳۵ و ۳۶)

بیان مسئله:

بتاتالاسمی یک بیماری ارثی مغلوب است که بدنبال کاهش ساخت زنجیره بتا گلوبین آنمی شدیدی که نیاز به ترانسفوزیون خون دارد ایجاد می شود. (۱) ترانسفوزیون خون مهم ترین درمان علامتی در این بیماران بوده که باعث به حداقل رسیدن عوارض آنمی و خونسازی غیر مؤثر گردیده (۷) و همراه با درمان آهن زدا [دسفرال، Deferiprone (۱۴ و ۱۵)، ICL670 (۱۱)، Desferasiox، Desferrithiocin (۱۶)] باعث افزایش بقاء بیماران می شود. درگیری سیستمیک ناشی از افزایش بار آهن به دنبال ترانسفوزیون مکرر به صورت موارد زیر ذکر شده است:

۱- درگیری بافت میوکارد (۲۱)

۲- درگیری کبدی (۱)

۳- اختلالات اندوکراین شامل: تأخیر رشد به دنبال کاهش هورمون رشد و بلوغ که می تواند به صورت اولیه به علت درگیری گونادها یا مرکزی ناشی از درگیری هیپوفیز یا هیپوتالاموس باشد. (۲۲)

۴- دیابت: از نوع وابسته به انسولین به علت تخریب سلول های بتا پانکراس (۲۳)

۵- هیپوتیروئیدیسم و هیپوپاراتیروئیدیسم ناشی از رسوب آهن (۲۴)

۶- اختلال در تحمل گلوکز (۱۱)

۹۵ درصد کل بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور در آسیا و هند و خاورمیانه متولد می شوند. (۷) در کشور ایران نیز بیشترین تعداد بیماران در مناطق اطراف دریا (استان های فارس و مازندران) زندگی می کنند. (۴)

با توجه به شیوع بالای بیماری تالاسمی در کشور ایران به خصوص در مناطق دریا نشین برآن شدیم

تا فراوانی اختلالات اندوکراین را در بیماران بتا تالاسمی مازور در جنوب ایران مورد بررسی قرار

دهیم.